

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Fül-Orr-Gégeklinika

(153—157)

(igazgató: Prof. Dr. Répássy Gábor egyetemi tanár) és a III. sz. Belgyógyászati Klinika

(igazgató: Prof. Dr. Szegedi Gyula egyetemi tanár) közleménye

Immunológiai vizsgálatok belsőfül károsodás esetén

JÓKAY ISTVÁN DR. *, BODOLAY EDIT DR.,
SZÚCS GABRIELLA DR., SZEGEDI GYULA DR.,
RÉPÁSSY GÁBOR DR.

Kulcsszavak: autoimmunitás, belsőfül károsodás, nonspecifikus immunológiai vizsgálatok

A szerzők 30 ismeretlen eredetű belsőfül károsodásban szenvedő beteg immunológiai monitorozását végezték nonspecifikus serológiai tesztek segítségével. Az elvégzett vizsgálatok 9 esetben mutattak pozitív eredményt. Az eredmények alapján feltételezhető immunológiai történések szerepe egyes belsőfül betegségek etiológiájában.

A belsőfül megbetegedései megnyilvánulhatnak halláscsökkenésben vagy a perifériás vestibularis rendszer károsodása következtében kialakult szédüléssel járó panaszokban. Számos, ismert illetve feltételezett etiológiai faktor közül a leggyakoribbak a vírusfertőzés, vascularis károsodás, cochlearis membránkárosodás, bakteriális fertőzés, zaj, ototoxicus anyagok és a neurológiai megbetegedések által okozott belsőfül károsodás. Az e csoportokban nem sorolható eseteket „idiopátiás” elnevezéssel illetik, ami kifejezi egyben az e téren felmerülő diagnosztikai problémákat is.

McCabe 1979-ben megjelent közleménye óta [9] egy új etiológiai csoport került a köztudatba: az immunmediált belsőfülkárosodás fogalma. A klinikai gyakorlatban köztudott, hogy a legrészletesebb kivizsgálás sem tud minden esetben pontos választ adni a belsőfül funkciózavarát kiváltó okokra, így a terápia is sokszor empirikus alapon nyugszik.

Ezért nagy jelentősége van minden olyan vizsgálati módszernek mely szerepet játszhat az etiológiai faktor felderítésében. A belsőfül betegségekben szenvedők immunológiai monitorozásáról már több közlemény beszámolt és az eredmények biztatóak [1, 2, 6, 13].

Jelen közleményünk célja belsőfül megbetegedésekben szenvedő betegek immunológiai státusának vizsgálata, nonspecifikus immunológiai módszerek segítségével.

BETEGEK

Vizsgálatainkban 30 beteg – 17 férfi és 13 nő – szerepelt. 18 betegnek egy héttől több éven keresztül fennálló idegeredetű halláscsökkenése volt, társult vestibularis panaszokkal, vagy anélkül, míg tizenkettő betegből hét Ménière-betegségben szenvedett. Ötnek ismeretlen eredetű vestibularis laesiója volt hypacusis nélkül. A vizsgálatokban azok az idegi eredetű halláscsökkenésben szenvedő betegek vettek részt, akiknél a halláskárosodás bilaterális és aszimmetrikus volt a halláscsökkenés fennállásának idejétől függetlenül. A Ménière-betegségben szenvedők legalább egy éve fennálló, rohamokban jelentkező szédülés, fluctuáló hypacusis és tinnitus alapján kerültek diagnosztizálásra. A betegek egyike sem esett át fülműtéten a

vizsgálatokat megelőzően, és egyikük sem volt kitéve zajexpozíciónak és ototoxikus gyógyszereket sem szedett.

VIZSGÁLATOK

A vizsgálatok a DOTE III. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában történtek.

A felmérés során a keringő immunkomplexek (IC), összhaemoliticus komplement (CH 50/ml), C3 komplement faktor, immunglobulinok (IgA, IgG, IgM), cryoglobulin meghatározását, valamint az antinukleáris faktor (ANF) vizsgálatát végeztük a korábban leírt módszerek alapján [7, 8]. Minden betegnél meghatároztuk a Cytomegalo és Epstein-Barr, illetve adenovírus elleni antitest titereket is. A betegek kórházi bentfekvése során a részletes audiológiai, vestibularis és laboratóriumi vizsgálatokon kívül nyaki-gerinc, Stenvers, basis, koponya rtg. vizsgálatokon, belgyógyászati, szemészeti és neurológiai vizsgálatokon is átestek. Az immunológiai vizsgálatok kontrolljaként 20 önkéntes, egészséges medikus vérvizsgálata szerepelt.

EREDMÉNYEK

30 betegen elvégzett immunológiai vizsgálatok során 9 beteg (4 férfi, 5 nő) szérumában találtunk serológiai eltérést. A 9 serológiai pozitív esetből 5 esetben észleltük az immunkomplex emelkedettségét, a CH50-koncentráció 5 esetben volt csökkent, 4 esetben észleltünk cryoglobulin-pozitivitást. 1 esetben tudtunk kimutatni antinuclearis faktort.

Az IgG koncentrációját 1 esetben emelkedettnek, 1 esetben csökkentnek találtuk; az IgA-

I. táblázat

A serológiai pozitív esetek betegségek szerinti megoszlása

	IC (>200)	CH50 (75-160mg/dl)	C3 (90-250mg/dl)	IgA (0,9-3,3g/l)	IgG (7-15g/l)	IgM (0,5-1,5g/l)	Cryo	ANF
Idopathiás vestib. laesio					+		+	
Perceptio hypacusis	+	+					+	
Acut hypacusis	+			+	+			
Acut hypacusis	+	+				+		
Acut hypacusis					+			+
Mo. Ménière	+			+				
Mo. Ménière		+	+				+	
Mo. Ménière	+	+						
Mo. Ménière				+			+	

koncentráció 1 esetben emelkedett, 2 esetben csökkent volt. Egy esetben észleltük IgM emelkedettségét és a C3 csökkenését. A pozitív serológiai vizsgálatok betegségek szerinti megoszlását az I. táblázaton foglaltuk össze.

MEGBESZÉLÉS

A belsőfül funkciózavarait kiváltó etiológiai tényezők kutatása során egyre nagyobb szerep jut az immunológiai vizsgáló módszereknek. Ennek során egy új immunológiai kutatási terület jött létre, az otoimmunológia [14]. Az elmúlt tíz év során e témában megjelent közlemények alapján ma már elfogadottnak tekinthető az immunrendszer zavarának szerepe egyes közép- és belsőfül megbetegedésekben [3, 15]. Addig azonban míg az exact bizonyítás más szervek, szervrendszerek immunológiai eredetű megbetegedéseinél megoldottnak tekinthető, ez a bizonyítás komoly problémákat vet fel az otológiai megbetegedések esetében. Míg más szervek betegségeiben a direkt biopsia során nyert anyag szövettani, immunhistochemiai vizsgálata egyértelmű választ ad a folyamat pathomechanismusára, addig ez a halló- és egyensúlyozó szervek esetén nem kivitelezhető eljárás struktúra és funkciókárosodás nélkül. Ennek megfelelően a McKay és Burnet [10] által leírt klasszikus kritériumokat

- hypergammaglobulaemia
- autoantitestek jelenléte
- az immunglobulin, komplement immunkomplex detectálása a laesióban

II. táblázat

Az immunmediálta belsőfül-károsodásra gyanús betegek kivizsgálási sémája

I. IMMUNOLÓGIAI

1. Serum Ig-ok vizsgálata (IgA, IgM, IgG)
2. Rheumatoid-faktor (Waller-Rose)

Latex agglutinatio

Cryoglobulinok

3. Autoantitestek

antinuklearis faktor

antiperinukleáris faktor

4. Cirkuláló IC

5. Complement-rendszer

CH50

C3

C4

C1q

AP50

C1D

II. MIKROBIOLÓGIAI

EB-vírus

cytomegalovírus

hepatitis-B

toxoplasma

III. Egyéb

Gallium (67 Ga) scintigraphia

Antigén specifikus tesztek

- lymphocytas sejtinfiltráció
- kedvező gyógyhajlam corticosteroidokra
- valamint autoimmunbetegségekkel való gyakori társulást teljes vertikumában nehéz exactan bizonyítani.

Az immunmediálta belsőfülkárosodás pathomechanizmusában alapvető szerepet játszanak a lymphocyták, melyek a szervezet immunológiai rendszerének kulcsszereplői. A lymphocyták egyik fontos tulajdonsága, hogy képesek különbséget tenni a szervezet saját és nem saját sejtjei között, majd reagálni és megsemmisíteni az idegen antigéneket. Az autoimmun betegségek etiológiája még nem tisztázott, több lehetséges elképzeléssel próbálják a betegségcsoport létrejöttét magyarázni. Általánosságban feltételezik azt, hogy a szervezet immunológiai homeostasisa felborul, a saját antigén struktúra egyes elemeivel szemben az immuntolerancia megszűnik, mert azok az immunológiai regulációs mechanizmusok, amelyek ezt a toleranciát biztosítják, károsodást szenvednek. Az immuntolerancia átmeneti, vagy tartós felfüggesztődéséhez és így az autoimmun betegségek kialakulásához, bizonyos külső és belső tényezők szerepét – a szerzett konkrét vizsgálati adatok alapján – fel kell tételezni. 1. Szöveti sérülés után olyan antigének kerülhetnek a szisztémás keringésbe, melyek ezt megelőzően sequestrálódott mivoltuknál fogva nem kerültek kapcsolatba az immunrendszerrel. 2. Egyes gyógyszerek, ill. vírusok képesek megváltoztatni, módosítani az eredeti antigén struktúráját, ami az immunrendszer aktivációját idézi elő. 3. Bizonyos szervezetbe kerülő külső antigének struktúrái hasonlítanak a saját szöveti antigén struktúrákhoz, így keresztreaktivitás jöhet létre. 4. Genetikai faktoroknak is nagy jelentősége van az autoimmunbetegségek kialakulásában.

Hughes és munkatársai [4] megfigyelése szerint az immun eredetű belsőfülkárosodásra jellemző klinikai kép a főleg a középkorú nőknél jelentkező bilaterális, de aszimmetrikus progresszív idegi eredetű halláscsökkenés szédüléssel vagy anélkül. E típusos kép azonban konkrét esetekben nagymértékű variabilitást mutathat. Ha a klinikai kép alapján az immunpathogenesis lehetősége felmerül, specifikus és nonspecifikus immunológiai tesztek segítségével van lehetőség a diagnózis megerősítésére. Az immunológiai kivizsgálás sémáját a II. táblázatban foglaltuk össze.

Jelen vizsgálatainkban a nonspecifikus tesztek közül a serum immunglobulinok, komplement-rendszer és immunkomplex meghatározását végeztük. A 9 seropositív esetben a leggyakoribb eltérésként az immunkomplex-koncentráció emelkedését találtuk 5 esetben. Perez-Garigues és munkatársai [11] 48 Ménière-betegségben szenvedő beteg szérumában 9 esetben észlelték immunkomplex emelkedett koncentrációját. *Semba és munkatársai* [12] 64 idegi eredetű halláscsökkenésben szenvedő betegnél 62,5%, illetve 34,5%-ban találtak immunkomplex-emelkedést két különböző módszer alkalmazásával. Ikeda és munkatársai [5] 31 esetet vizsgálva 1 esetben találtak immunológiai eltérést. Jelen vizsgálataink során 30 beteg közül 9 esetben találtunk serológiai eltérést. Figyelemre méltó, hogy 3 esetben az immunkomplex emelkedettsége párhuzamosan történt az összhaemoliticus komplement-szint csökkenésével. Ezekben a betegekben latensen lezajlott akut vírus vagy bakteriális fertőzés kiváltotta immunkomplex-növekedés aktiválhatta a komplement-rendszert és ez okozhatta az összhaemoliticus komplement-szint csökkenését. Mivel a tesztek nem specifikusak, vizsgálatainknak két alapvető célja volt. Próbáltunk adatokat szerezni az „idiopátikus” belsőfülkárosodás immunológiai pathogenesisére vonatkozóan. A serológiailag pozitív esetek relatíve nagy száma indokoltá teszi a további specifikus tesztek, így autoantitestek (antinatív DNS, anti RNP és az anti neutrophil citoplasmaticus antitestek) vizsgálatát is. A serológiailag pozitív eseteket a III. Belklinika Immunológiai Szakrendelése is gondozásba vette. Nem lehet kizárni annak a lehetőségét, hogy egy lokális vasculitis talaján kialakult belsőfülkárosodás első tünete lehet egy később kialakuló autoimmun betegségnél, hiszen a vizsgálatba került 30 betegnél autoimmun betegség vagy egyéb immunológiai természetű betegségre utaló elváltozást ki lehetett zárni. A felvetődött kérdésekre a választ csak a további vizsgálatok adhatják meg.

IODALOM

1. *Brookes, G. B.*: Circulating immune complexes in Ménière's disease. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 112, 536–540 (1986). – 2. *Derebery, M. J., Rao, V. S., Siglock, T. J., Linthicum, F. H., Nelson, R. A.*: Ménière's disease: An immune complex mediated illness? *Laryngoscope*, 101, 225–229 (1991). – 3. *Hughes, G. B., Barna, B. P., Kinney, S. E., Calabrese, L. H., Nalepa, N. L.*: Predictive value of laboratory tests in "autoimmune" inner ear disease: Preliminary report. *Laryngoscope*, 96, 502–505 (1986). – 4. *Hughes, G. B., Barna, B. P., Kinney, S. E., Calabrese, L. H., Nalepa, N. L.*: Clinical diagnosis of immune inner-ear disease. *Laryngoscope*, 98, 251–253 (1988). – 5. *Ikeda, K., Kabayashi, T., Itoh, Z., Suzuki, H., Kysakavi, J., Takosoka, T.*: Immunological Abnormality of the Serological Tests in Bilateral Sensorineural Hearing Loss. *ORL* 51, 268–275 (1989). – 6. *Kanzaki, J., Ouchi, T.*: Steroid-responsive bilateral sensorineural hearing loss and immune complexes. *Arch. Oto-Rhino-Laryngology*, 230, 5–9 (1981). – 7. *Mancini, G., Carbonara, A. O., Heremans, J. F.*: Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *J. Immunochem.* 2, 265 (1965). – 8. *Mayer, M. M.*: Complement and complement fixation in Kabat, E. A., Mayer, M. M. (Eds.): *Experimental Immunochemistry* Charles C. Thomas Publisher. Springfield 1961. pp. 133–240. – 9. *McCabe, B. F.*: Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann. Oto. Rhinol.* 88, 585–589 (1979). – 10. *McKay, I. R., Burnet, F. M.*: Autoimmune diseases. Springfield: Charles C. Thomas Pub. 1963. – 11. *Perez-Garrigues, H., Enguidanos, M. J., Morera, C.*: Immunological Disturbance in Ménière's disease. *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. pp. 769–771. *Proceedings of the XIV. World Congress of Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Edited by T. Sacristan et al. 1990. Kugler-Ghedini Publications, Amsterdam. – 12. *Semba, T., Horoda, T., Yamasoba, T.*: Circulating immune complex and sensorineural hearing loss. *Otolaryngology Head and Neck Surg.* pp. 1443–1444. *Proceeding of the XIV. World Congress of Otolaryngology Head and Neck Surg.* Madrid. Spain Sept. 10–15. 1989. Edited by: T. Sacristan et al. 1990 Kugler-Ghedini Publ. Amsterdam. – 13. *Tomoda, K., Suzuka, Y., Iwai, H., Yamoshita, T., Kurosawa, T.*: Ménière's Disease and Autoimmunity Clinical Study and Survey. *Acta Otolaryngol (Stockh.) Suppl.* 500, 31–34 (1993). – 14. *Veldman, J. E., McCabe, B. F. eds.*: *Oto-immunology*. Kugler Publications 1987 Amsterdam/Berkeley. – 15. *Veldman, J. E.*: The Immune system in hearing disorders. *Acta Otolaryngol (Stockh.) Suppl.* 458, 67–75 (1988).

SUMMARY

JÓKAY, I., E. BODOLAY G. SZÚCS, GY. SZEGEDI, G. RÉPÁSSY: *Immunological examinations on inner-ear damage*

The authors have done immunological monitorizations with non-specific serology-tests in 30 patients, who have suffered on inner-ear damage of unknown origin.

The examinations have shown positive results in 9 cases. On the basis of results, the role of immunological happenings can be presumable in etiology of certain inner-ear diseases.

ZUSAMMENFASSUNG

I. JÓKAY, BODOLAY, G. SZÚCS GY. SZEGEDI, E. G. RÉPÁSSY: *Immunbiologische Untersuchungen bei Innenohrschäden*

Mithilfe unspezifischer serologischer Tests führten die Verff. die immunologische Monitorisierung an 30 Patienten mit Innenohrschäden unbekannter Ursache durch. Die Untersuchungen fielen in 9 Fällen positiv aus. Aufgrund der Ergebnisse kann angenommen werden, dass bei einzelnen Innenohrerkrankungen immunologische Vorgänge eine Rolle spielen.